



ДАСТУРЛИ ГЕМОДИАЛИЗДАГИ БЕМОРЛАРДА ҚОН РЕОЛОГИЯСИНИНГ ҲОЛАТИ ВА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ БУЗИЛИШЛАРИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ

Мадаминов F.F., Бабажанова Н.Р., Ташпулатова М.Х., Исирганова С.Н.

Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази,
Республика ихтисослашган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт
маркази,
Тошкент давлат стоматология институти

✓ Резюме

Мақолада дастурли диализ муолажаларини олаётган сурункали буйрак касаллигининг терминал босқичи билан оғриган 101 нафар беморларда гемостаз тизими бузилишлари кўрсаткичларининг уч ойлик динамикаси, шунингдек гемостаз тизими бузилишлари туфайли юзага келадиган юрак-қон томир касалликлари ва бошқа тромбозмолик асоратларнинг пайдо бўлиш механизмлари, уларни замонавий таъхислаш бўйича муаммолар ҳақида фикр юритилган.

Калит сўзлар: сурункали буйрак касаллиги, дастурли гемодиализ, гемостаз, тромбозмолия, фибриноген, тром синови, тромбоцитларнинг қайта фаолашиши вақти, D-димер

РЕОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗМЕ

Мадаминов Г.Г., Бабаджанова Н.Р., Ташпулатова М.Х., Исирганова С.Н.

Андижанский областной многопрофильный медицинский центр,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
нефрологии и трансплантации почки,
Ташкентский государственный стоматологический институт

✓ Резюме

В статье рассмотрена трехмесячная динамика гемостаза у 101 больного с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих программный диализ, а также механизмы сердечно-сосудистых заболеваний и других тромбозмолических осложнений, обусловленных гемостазом, проблемы их современной диагностики.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, программный гемодиализ, гемостаз, тромбозмолия, фибриноген, тромбиновый тест, время реактивации тромбоцитов, D-димер.

RHEOLOGICAL STATE OF THE BLOOD AND CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF DISEASES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS ON PROGRAM HEMODIALISM

Madaminov G.G., Babadjanova N.R., Tashpulatova M.X., Isirgapova S.N.

Andijan Regional Multidisciplinary Medical Center,
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Nephrology and Kidney
Transplantation,
Tashkent State Dental Institute

✓ *Resume*

The article discusses the three-month dynamics of hemostasis in 101 patients with end-stage chronic kidney disease receiving program dialysis, as well as the mechanisms of cardiovascular diseases and other thromboembolic complications caused by hemostasis, the problems of their modern diagnosis.

Key words: chronic kidney disease, programmed hemodialysis, hemostasis, thromboembolism, fibrinogen, thrombin test, platelet reactivation time, D-dimer.

Долзарблиги

Буйрак функциясининг бузилиши юрак қон - томир касалликлари (ЮҚТК), жумладан, миокард инфаркти, бош мия инсульти, сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ва ритм бузилишлари ривожланишининг муҳим хавф омилдир [3]. Умумий популяцияга қараганда, сурункали буйрак касаллиги (СБК) билан хасталанган беморларда ЮҚТК туфайли ўлим даражаси 20-30 баравар юқорилиги кузатилади. Кўплаб тадқиқотлар натижаларига кўра, коптокчалар фильтрациясининг сезиларли пасайиши, бошқа хавф омилларидан қатъий назар, ЮҚТК ривожланиши ва ўлим хавфини ошиши орасида тўғридан-тўғри боғлиқлик мавжуддир [2, 11]. Популяцияда буйрак функцияси сақланган шахсларга қараганда буйрак функционал хусусияти пасайган беморларда ЮҚТК тарқалиши 64% юқори эканлиги исботланган [4, 6].

Дастурли гемодиализ беморларига экстракорпорал муолажаларни олиб боришда қон реологиясининг ҳолатига салбий таъсир этувчи, гемостаз тизимининг бузилишларини рағбатлантирувчи ва оқибатда тромбозлар шаклланишига олиб келувчи бир қатор инкор этиб бўлмас омиллар мавжуд. Жумладан, қон томирларнинг артерио-веноз (АВ) фистулалар ва катетерлар билан контакти, шунингдек, томир ичида қон оқими динамикасига таъсир кўрсатувчи аралашувлар гемостаз тизимининг фаоллашувига олиб келувчи энг асосий мезонлардир [25]. Холбуки, улар гемодиализ учун энг афзал ва энг мақбул кириш усули ҳисобланади. Шу билан бир қаторда қон томирлар билан боғлиқ муаммолар, айниқса, бутун дунё бўйлаб СБК билан хасталанган беморлар, шу жумладан, дастурли гемодиализ қабул қилувчи беморлар сонининг кўпайиши ҳануз юқорилигича қолмоқда. Бугунги кунда дунё аҳолисининг 0,1-0,15 % и дастурли гемодиализ муолажаларига муҳтождир [1, 24, 27].

Қон ҳаракатининг секинлашиши (стази) томир йўлларини олиб келувчи, ўрта ёки олиб кетувчи соҳаси стенози билан боғлиқ бўлиши мумкин (кондуит). Шунингдек, юрак зарбий ҳажмининг камайиши, тизимли гипотония, гиповолемиа ва бошқа кардиологик векторлар бу жараёнга фон бўлади. Шу билан бирга, молекуляр ва гемодинамик омилларнинг ўзаро комплекс таъсирлари натижасида ҳам мазкур стенозлар юзага келади [17, 19, 23]. Қон томир йўлларининг узок муддат ва қаттиқ компрессияси ҳам томирларда қон ҳаракатини секинлашиши ҳамда тромб шаклланишини чақириши мумкин. Томир йўлларида тромбозлар пайдо бўлишида гиперкоагуляциянинг ўрни узок йиллар мобайнида баҳоланмай келинган. Уремия шундоқ ҳам гиперкоагуляцион жараён мақомини олган гемодиализ беморларида тромбоцитлар функционал ҳолатини бузилиши билан ассоциациялашади [5, 10, 26]. Чунки терминал СБК – бу синдром бўлиб, унда тизимли яллиғланишнинг фаоллашуви билан тавсифланади ва оқибатда С-реактив оқсил миқдорининг ошиши кузатилади. С-реактив оқсилнинг юқори концентрацияси бу томир йўллари тромбози хавфининг предиктори ҳисобланади [8, 9, 21]. Шунинг учун биз дастурли гемодиализ беморларида қон реологиясининг ҳолати ва гемостаз тизими бузилишларининг клиник-патогенетик жиҳатларини баҳолаш бўйича тадқиқотларни олиб боришни лозим топдик.

Тадқиқот мақсади: Дастурли гемодиализ беморларида қон реологиясининг ҳолатини ўрганиш ва гемостаз тизими бузилишларининг баҳолаш.

Материал ва услублар

Тадқиқот учун Андижон ВКТТМ нефрология ва гемодиализ бўлимида назоратда бўлган, ҳамда мазкур муассасада дастурли гемодиализ муолажаларини қабул қилиб юрган турли генезли нефропатиялар натижасида ривожланган 50 нафар СБК 5-босқичи беморлари олинди. Ташхис ва СБК босқичлари АҚШ миллий буйрак фонди (NKF K/DOQI, 2002) тавсияси асосида шакллантирилди.

Этиологик жиҳатда қаралганда беморларнинг асосий қисми сурункали гломерулонефрит 39 нафар, 11 нафар сурункали пиелонефрит билан ташхисланган беморлардир. Сурункали пиелонефрит нозологиясига буйрак-тош касаллиги ва буйраклар поликистози сабабли пайдо

бўлган иккиламчи пиелонефритлар ҳам киради. Шунингдек ошқозон-ичак яра касаллиги фонида кечаётган СБКлари, қандли диабет ва бошқа эндокрин генезли, буйрак ўсмалари ҳамда қон ивиш тизими билан боғлиқ бўлган гематологик касалликлардаги иккиламчи буйраклар шикастланиши сабабли пайдо бўлган нефропатиялар туфайли шаклланган СБК лари тадқиқотга киритилмади. Беморларнинг ёши 19 дан 60 ёшгача ташкил этади, беморларнинг ўртача ёши 39,3±1,63 га тенг. Уларни дастурли гемодиализи давомийлиги 5 йилдан ошмаган, ўртача 3,8±1,7 йилни ташкил этади.

Барча беморларда тадқиқот бошида, шунингдек тадқиқотнинг ўнинчи ва тўқсонинчи кунлари гемостаз тизимининг бир қатор кўрсаткичлари (фибриноген, тромб синови, халқаро меёрий муносабат (ХММ), тромбоцитларнинг қайта фаоллашиш вақти (ТҚФВ), қон ивиш вақти, D-димер) текширилди. Таҳлиллар Андижон ВКТТМнинг лаборатория бўлимида ҳамда Андижон тиббий диагностика клиникаси лабораториясида ўтказилди. Олинган натижалар статистик таҳлил қилинди.

Натижа ва таҳлиллар

Тадқиқот гуруҳидаги беморларда қуйидаги натижалар кузатилди: фибриноген тадқиқот бошида 401,9±11,8 мг/л. бўлиб тадқиқотнинг 10-куни бу кўрсаткич 419,4±10,3; 90-кунига келиб эса 459,2±9,29 қийматгача кўтарилгани кузатилди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан ишончли (P<0,001) ошган бўлса, тадқиқот бошига нисбатан ўнинчи (P<0,05) ва тўқсонинчи (P<0,01) кунлари эса кам ишончли ошгани кузатилди.

Тромб синови тадқиқот бошида 5,3±0,08 даражани ташкил этиб, тадқиқотнинг 10-куни 5,5±0,09; 90-кунига келиб эса 5,7±0,09 даражача ошди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан ишончли (P<0,001) ошган бўлса, тадқиқот бошидагига нисбатан ўнинчи (P<0,05) ва тўқсонинчи (P<0,01) кунлари эса кам ишончли қийматда ўзгарди.

Тадқиқот гуруҳи беморларида гемостаз тизими бузилиши кўрсаткичларининг динамикаси

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=20)	Даволашдан олдин	1-гуруҳ (n=50)	
			10 кундан сўнг	90 кундан сўнг
Фибриноген (мг/л)	360±9,1	401,9±11,78* **	419,4±10,3***^	459,2±9,29***^^
Тромб синови (даража)	3,5±0,11	5,3±0,08***	5,5±0,09***^	5,7±0,09***^^
ТҚФВ (сония)	31,6±0,61	24,1±0,19***	23,3±0,22***^	22,1±0,23***^^
ХММ	1,18±0,02	0,9±0,02***	1,0±0,01***^	0,8±0,01***^^
ҚИВ (бошланиши)	3,45±0,049	3,57±0,054*	3,22±0,075***^	2,47±0,078***^^
ҚИВ (тугаши)	4,32±0,071	4,28±0,025	3,58±0,064***^	3,16±0,069***^^
D-димер (N 250 нг/мл)	56,36±2,17	212,6±3,69** *	223,5±2,59***^	238,9±3,85***^^

Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*- P<0,05, **- P<0,01, ***- P<0,001); ^ - фарқлар даволашдан олдин гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001).

ТҚФВ тадқиқот бошида 24,1±0,19 сонияга тенг бўлиб, тадқиқотнинг 10-куни 23,3±0,22; 90-кунига келиб эса 22,1±0,23 сонияга пасайди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан ишончли (P<0,001) пасайди, бироқ тадқиқот бошидаги кўрсаткичга нисбатан ўнинчи кам ишончли (P<0,01) ва тўқсонинчи кунларига келиб эса ишончли (P<0,001) пасайгани кўрилди.

ХММ тадқиқот бошида $0,9 \pm 0,02$ қийматга тенг бўлиб, тадқиқотнинг 10 -куни $1,0 \pm 0,01$; 90-кунига келиб эса $0,8 \pm 0,01$ қийматни ташкил этиб натижалар назорат гуруҳига ва тадқиқот бошидагига нисбатан ишончли ($P < 0,001$) кўтарилгани кузатилди.

Қон ивиш вақтида бир қарашда гемостаз тизимининг энг оддий усули бўлганлиги билан, бироқ, у кўрсаткич ўзига хос муҳим ўрин тутади. Тадқиқот гуруҳида даволаниш бошида ҚИВ бошланиши $3,57 \pm 0,054$ дақиқага, ҚИВ тугаши $4,28 \pm 0,025$ ($P < 0,05$) дақиқага тенг бўлди. Тадқиқотнинг 10-куни ҚИВ бошланиши $3,22 \pm 0,075$ ва яқунланиши $3,58 \pm 0,064$ дақиқани ҳамда 90-кунлари эса бошланиши $3,24 \pm 0,123$; ҚИВ тугаши $4,06 \pm 0,084$ дақиқани ($P < 0,001$), 90 кун эса ҚИВ бошланиши $2,47 \pm 0,078$ дақиқани, ҚИВ тугаши $3,16 \pm 0,069$ ($P < 0,001$) дақиқани ташкил қилди. Бунда кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан ишончсиз ўзгарган бўлса, тадқиқот бошидаги кўрсаткичга нисбатан ўнинчи ва тўқсонинчи кунларига келиб эса ишончли ($P < 0,001$) камайгани кузатилди. Бу қоннинг қовушқоқлигини ортиб бораётганидан далолат беради.

D-димер тадқиқот бошида $212,6 \pm 3,69$ нг/л. бўлиб тадқиқотнинг 10-куни бу кўрсаткич $223,5 \pm 2,59$; 90-кунига келиб эса $238,9 \pm 3,85$ қийматгача кўтарилгани кузатилди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($P < 0,001$) ошган бўлса, тадқиқот бошига нисбатан ўнинчи ($P < 0,01$) ва тўқсонинчи ($P < 0,001$) кунлари эса ишончли ўзгариб қийматлар меёрнинг юқори чегараси бўсағасида кўтарилгани кузатилди.

D-димерни ўз ичига олган типик фрагмент асл фибриноген молекуласидан иккита D ва битта E доменидан иборат. D-димерлар одатда инсон қон плазмасида мавжуд бўлмай, (коагуляцион тизим фаоллашган ҳолатлар бундан мустасно), фақат тромбоз ривожланган ёки ДВС синдроми ҳолатларида пайдо бўлади [22, 23]. Шундай қилиб, D-димер юрак-қон томир тизими асоратлари натижасида юзага келган ўлимнинг мустақил хавф омилли эканлиги ва бошқа тромботик омиллар билан биргаликда юрак ишемик касаллигининг ривожланишида потенциал хавф омилли сифатида ўрин тутиши мумкинлигини англаш лозим. Меъёрда қон плазмада D-димер миқдори 250 нг/млдан ошмаслиги лозим [7, 12, 14]. Тадқиқот гуруҳимизда мазкур кўрсаткич меёрдан ошмади. Бироқ динамикада D-димернинг ошиб бораётгани бу диализаторда айланаётган ҳамда диализ мембранаси билан контактда бўлаётган қонда коагуляцион каскад фаоллашаётганидан, тромбоцитларнинг агрегацион фаоллиги ортаётганидан [7,13,15,20], оқибат тромбоз хавфининг ошиб бораётганидан далолат бермоқда [16, 18].

Хулосалар

1. Терминал босқичдаги СБК беморларида гемостаз тизими бузилиши юз беради ва ҳолат гиперкоагуляцион жараёнлар томонига силжийди.
2. Артерио-веноз томир йўлларида тромбоз ривожланиши беморларга дастурли гемодиализ ўтказиш учун вақтинчалик катетер ўрнатилиши билан ассоциацияланади.
3. Дастурли гемодиализ беморларида гемостаз тизими кўрсаткичларини бузилиши бу диализаторда айланаётган ҳамда диализ мембранаси билан контактда бўлаётган қонда коагуляцион каскад фаоллашаётганидан, тромбоцитларнинг агрегацион фаоллиги ортаётганидан далолат беради.
4. Дастурли гемодиализ тадбири беморларда тромбоз ривожланиш хавфини оширади ва оқибатда юрак қон-томир тизими асоратларини кузатилишини кўпайишига олиб келади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Козловская Н.Л. Низкомолекулярные гепарины в профилактике и лечение тромбозов у пациентов с хронической болезнью почек. // «Эффективная фармакотерапия урология и нефрология» 2020 г. [Kozlovskaya N.L. Nizkomolekulyarnyye gepariny v profilaktike i lecheniye trombozov u patsiyentov s khronicheskoy bolezn'yu pochek. // «Effektivnaya farmakoterapiya urologiya i nefrologiya» 2020 g.]
2. Мельник А.А, Почки, р-ISSN 2307-1257, е-ISSN 2307-1265 №3(17) 2016г. [Mel'nik A.A, Pochki, р-ISSN 2307-1257, е-ISSN 2307-1265 №3(17) 2016g.]
3. Томилина Н.А., Хроническая болезнь почек, избранные главы нефрологии, 2017г. 117-118 ст. [Tomilina N.A., Khronicheskaya bolezn' pochek, izbrannyye glavy nefrologii, 2017g. 117-118 st.]
4. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., Свири-дова А.Ю., Мельник Н.В. Патфизиология и принципы лечения фибрилляции предсердий // Русский Медицинский Журнал. – 2011. – № 14. – С.877–883. [Shilov A.M., Mel'nik M.V., Osiya A.O., Sviridova A.YU., Mel'nik N.V. Patofiziologiya i printsipy lecheniya fibrillyatsii predserdiy // Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. – 2011. – № 14. – С.877–883.]
5. Adcock D.M., Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review Thrombosis Research 136 (2015): 7–12.

6. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., Loehr L.R., Agarwal S.K., Chen L.Y., Soliman E.Z., Astor B.C., Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011 Jun 28; 123 (25): 2946–53.
7. Ando M., Iwata A., Ozeki Y., et al. Circulating platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients. *Kidney Int* 2002. 62:1757–63.
8. Campos B., Lee T., Roy-Chaudhury P. Arteriovenous fistula failure: is there a role for epigenetic regulation? *SeminNephrol*. 2013; 33:400–406.
9. Chou C.Y., Kuo H.L., Yung Y.F., et al. C-reactive protein predicts vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006. 24:342-6.
10. Douma R.A., le Gal G., Söhne M., Righini M., Kamphuisen P.W., Perrier A., Kruip M.J., Bounameaux H., Büller H.R., Roy P.M. [Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts.](#) // *BMJ* (Clinical research ed.). — 2010. — Vol. 340. — P. 1475.
11. Fesmire F.M., Brown M.D., Espinosa J.A., Shih R. D., Silvers S.M., Wolf S.J., Decker W.W. [Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with suspected pulmonary embolism.](#) // *Annals of emergency medicine*. — 2011. — Vol. 57, no.6. - P. 628-652. - [doi:10.1016/j.annemergmed.2011.01.020.](#) — [PMID 21621092.](#)
12. [General Practice Notebook > D-dimer](#) Retrieved September - 2011.
13. Hylek E.M. Anticoagulation therapy for atrial fibrillation *Semin Thromb Hemost*.2013; 39(2): 147–152
14. Lok C.E., Moist L., Hemmelgarn B.R., et al. Effect of fish oil supplementation on graft patency and cardiovascular events among patients with new synthetic arteriovenous hemodialysis grafts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012. 307:1809-16.
15. Misra S., Fu A.A., Rajan D.K., et al. Expression of hypoxia inducible factor-1 alpha, macrophage migration inhibition factor, matrix metalloproteinase-2 and - 9, and their inhibitors in hemodialysis grafts and arteriovenous fistulas. // *J Vasc Interv Radiol* 2008. 19:252-9.
16. Montagnana M, Meschi T, Borghi L, et al. Thrombosis and occlusion of vascular access in hemodialyzed patients. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37:946 –54.
17. Ment J. Direct oral anticoagulants: key considerations for use to prevent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Vascular Health and Risk Management* 2015; 11; 317–332.
18. Barnoev Khabib The State of Renal Functional Reserve During the Predialysis Stages of Chronic Kidney Disease // *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2021, 11(4): 316-321 DOI: 10.5923/j.ajmms.20211104.13
19. Palmer S.C., Di Micco L., Razavian M., et al. Antiplatelet therapy to prevent hemodialysis vascular access failure: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013. 61:112–22.
20. Quencer K.B., Kidd J, Kinney T. Preprocedure Evaluation of a Dysfunctional Dialysis Access. *Tech VascInterv Radiol* 2017; 20:20–30.
21. Quencer K.B., Friedman T. Dec clotting the Thrombosed Access. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017. 20:38-47.
22. Ranasinghe A. M., Bonser R. S. [Biomarkers in acute aortic dissection and other aortic syndromes.](#) // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2010. -Vol. 56, no.19. -P. 1535-1541. - [doi:10.1016/j.jacc.2010.01.076.](#)- [PMID 21029872.](#)
23. N. N. Sulstonov, M. A. Sabirov, X. B. Barnoev Evaluation of the Effect of Antithrombotic Treatment on Intrarenal Hemodynamics in Chronic Kidney Disease // *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2020, 10(8): 597-601 DOI: 10.5923/j.ajmms.20201008.13
24. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2017. 69:A7–8. 10.1053/j.ajkd.2016.12.004 106.
25. Simone S., Loverre A., Cariello M., et al. Arteriovenous fistula stenosis in hemodialysis patients is characterized by an increased adventitial fibrosis. *J Nephrol*. 2014; 27:555–562.
26. Spivey C.A., Qiao Y., Liu X., Mardekian J., Parker R.B., Phatak H., Claflin A.B., Kachroo S., Abdulsattar Y., Chakrabarti A., Wang J. Discontinuation/Interruption of Warfarin Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation *J Manag Care Spec Pharm*. 2015; 21(7): 596-606.
27. Zachara B.A. Selenium and selenium-dependent antioxidants in chronic kidney disease. // *Adv Clin Chem*. 2015.68:131–151.

Қабул қилинган сана 09.01.2022